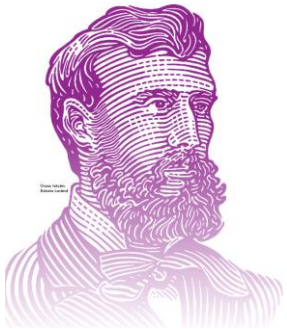


Eötvös Loránd
EMLÉKNAP
2019. április 8.

1EOTVOS
www.eotvos100.hu

United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization
Egyesült Nemzetek Nevelésügyi, Tudományos és Kulturális Szervezete

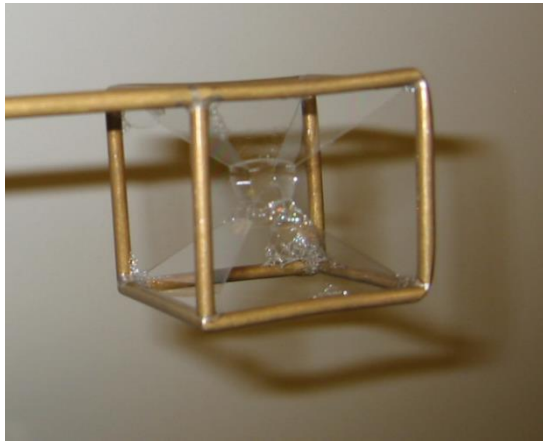
100th anniversary of Roland Eötvös (1848-1919), physicist, geophysicist, and innovator of higher education
Commemorated in association with UNESCO
Eötvös Loránd (1848-1919) fizikus, geofizikus és a felsőoktatás megújítójának 100. évfordulója
Az UNESCO-val közösen emlékezve

Hogyan befolyásolja a határfelületi vízréteg szerkezete a fehérjeműködést?

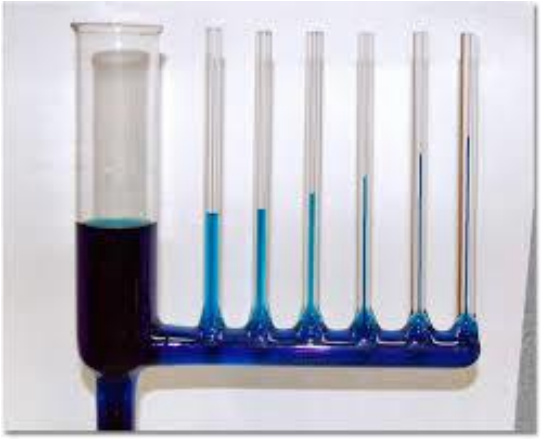
Dér András

MTA SZBK Biofizikai Intézet

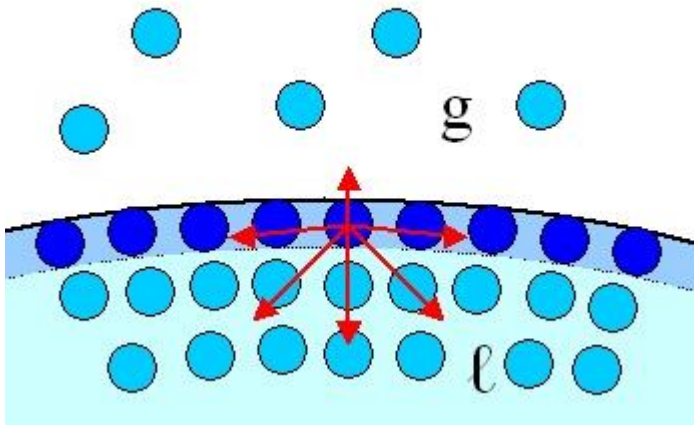
Felületi feszültség



Geometriai optimalizáció

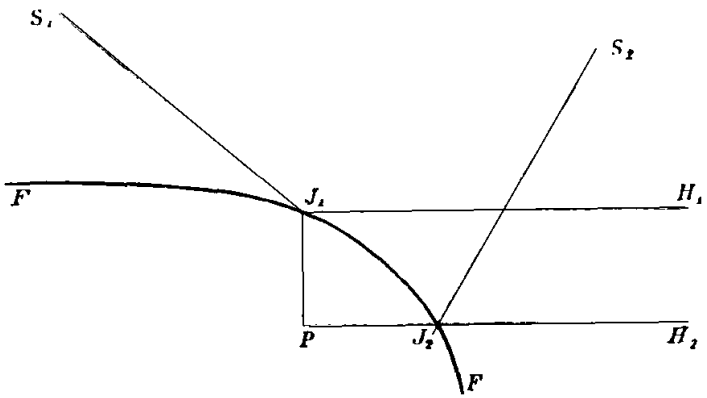


Biológiai érhálózat



$$\gamma \stackrel{\text{def}}{=} dW/dA$$

Eötvös mérései



Eötvös-féle reflexiós módszer

Eötvös, 1876

Eötvös-törvény

$$\gamma V_m^{2/3} = E(T_c - T)$$

$$d(\gamma V_m^{2/3})/dT = E$$

Eötvös, 1886

Eötvös-állandó

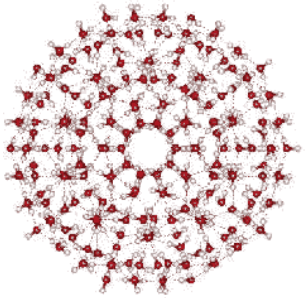
für	Aethyläther	. . .	von	6	bis	62° C.	. . .	0,228
„	„	. . .	„	62	„	120	„ . . .	0,226
„	„	. . .	„	120	„	190	„ . . .	0,221
„	Aethylenbromid	. .	„	20	„	99	„ . . .	0,227
„	„	. .	„	99	„	213	„ . . .	0,232
„	Chloroform	. . . .	„	20	„	60	„ . . .	0,230
„	Quecksilbermethyl	.	„	20	„	99	„ . . .	0,228
„	Kohlenstoffoxychlorid		„	3	„	63	„ . . .	0,231
„	Kohlendioxyd	. . .	„	3	„	31	„ . . .	0,228
„	Schwefelkohlenstoff	.	„	22	„	78	„ . . .	0,237
„	Schwefelsäure	. . .	„	2	„	60	„ . . .	0,230

H_2O

Für Wasser ergeben sich mit Zugrundelegung der Formel H_2O Werthe, welche auffallend klein sind; versuchsweise

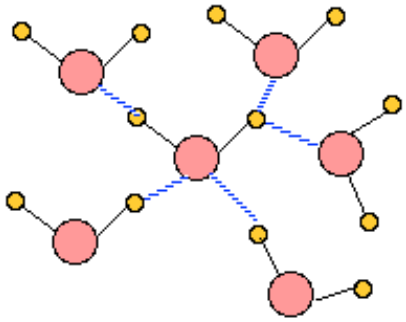
von 3 bis 40° C. . . .	0,159	von 100 bis 150° C. . . .	0,228
„ 40 „ 100 „ . . .	0,180	„ 150 „ 210 „ . . .	0,227

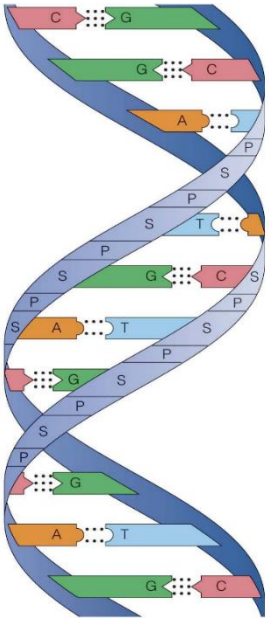
Magyarázat: **Klaszterek (molekula-csoportosulások) a vízben!**

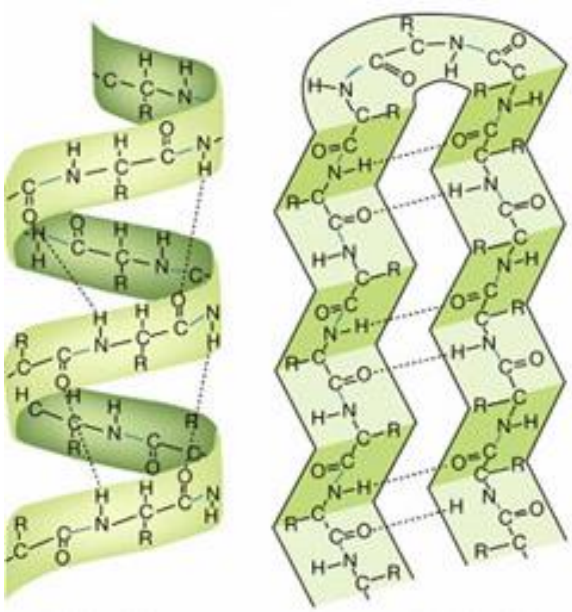


H-híd kötés:

víz, DNS, fehérjék



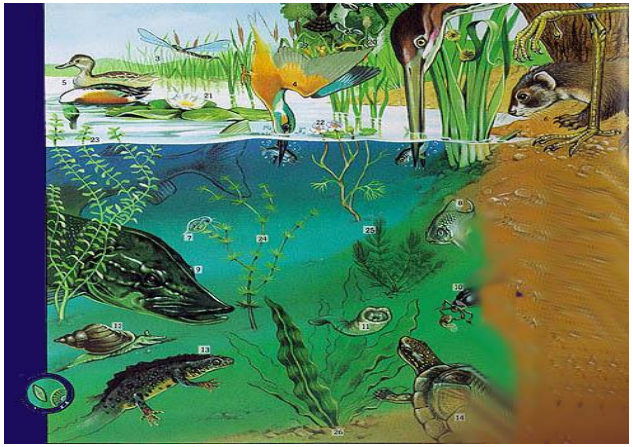




H_2O

A harmadik leggyakoribb molekula a világegyetemben (a H és a CO után), és a leggyakoribb a Földön.

Ha van, ...



... és ha nincs.

Az élőlények nagyrésze víz (minden szervezettségi szinten).
Ha elvonjuk a vizet, a fehérjék se működnek.

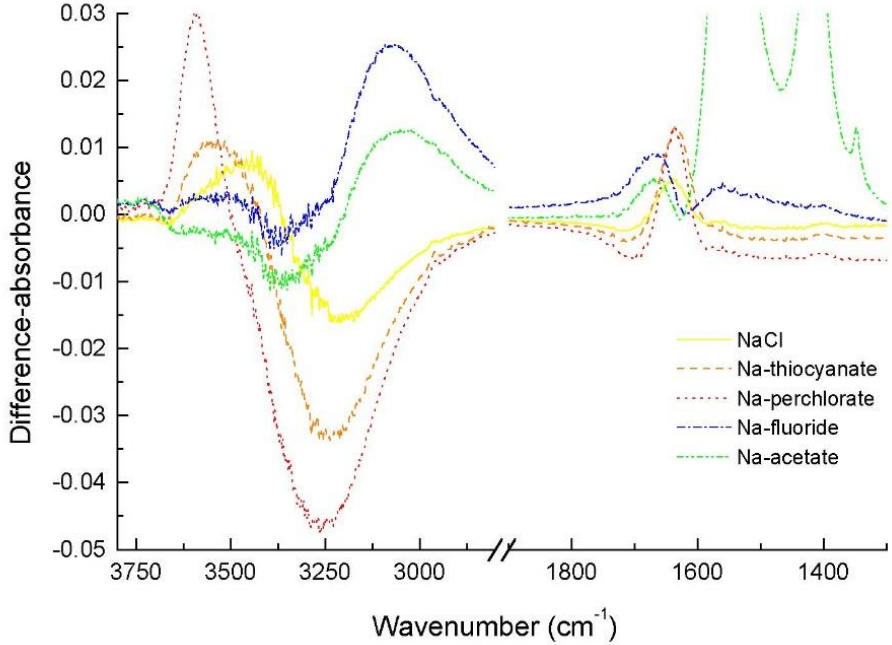
"A víz a fehérjéket körülvevő mátrix, amely biztosítja a stabilitásukat és a flexibilitásukat egyaránt." (Philip Ball)

Mi lehet a H-kötések erőssége változásának hatása a fehérjékre?

H-kötés erejének befolyásolása

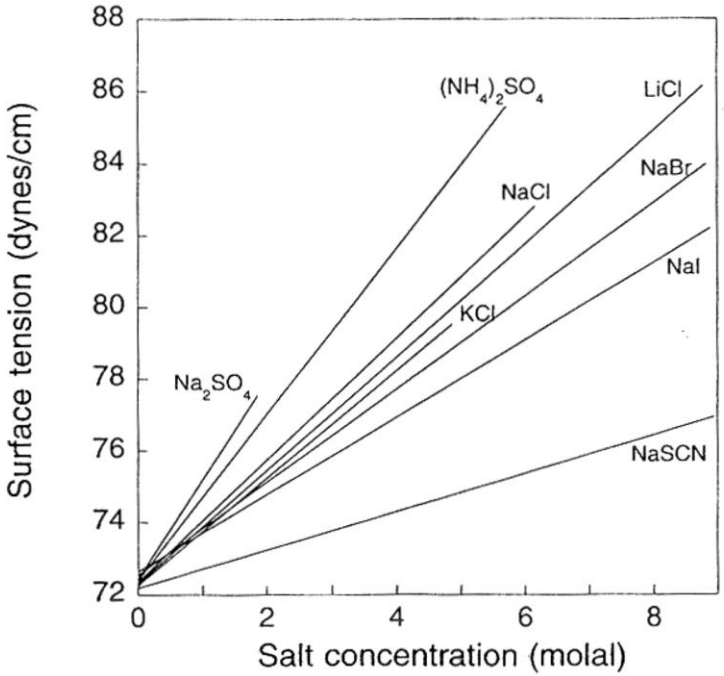
Semleges sók hatása

Infravörös mérések



Dér és mtsi., 2007

Felületi feszültség



Jarvis és Scheiman, 1968

Felületi feszültség: a kohéziós erőtől és az ioneloszlástól is függ

Hofmeister-effektus

A semleges sók közepes és nagy koncentrációkban (50-100 mM fölött) befolyásolják a fehérjék aggregációs tulajdonságait. A hatást főként az anionok határozzák meg.

Hofmeister (1888) sorba rendezte az anionokat aszerint, hogy milyen hatékonysággal csapják ki a globuláris fehérjéket:

$$SO_4^{--} > F^- > CH_3COO^- > Cl^- > Br^- > I^- > ClO_4^-, SCN^-$$

kozmotropok	kaotropok
„kisózás”	„besózás”
fokozott aggregáció	csökkent aggregáció

Setschenow-törvény

Empirikus összefüggés a Hofmeister-sók aggregációs hatására

[Setschenow, 1889]:

$$\log \frac{S_o}{S} = K_s c_s$$

ahol K_s a fenomenologikus oldhatósági együttható, ami jellemző egy adott só által kifejtett Hofmeister-hatásra. A kaotrop sók negatív, a kozmotropok pedig pozitív Setschenow („kisózási”) állandóval jellemezhetők.

Ugyanez a Hofmeister-sor fehérjeaktivitásra is!

A kozmotropok általában stabilizálnak és növelik az enzim-aktivitást, a kaotropok pedig ellenkezőleg. De van úgy, hogy fordítva van.

Mi lehet a hatásmechanizmus?

Felületváltozás van az aggregációnál és a konformáció-változásnál is: ΔA

Üregképződési („cavity”) modell **[Melander, Horvath, 1977, és Baldwin, 1996]**:

$$\Delta G = \Delta G_{cav} + \Delta G_s$$

$\Delta G_{cav} = \gamma \Delta A$ (“kisózási” tag), ahol γ a víz-levegő felületi feszültség, és ΔA a felületváltozás. ΔG_s: „besózási” tag

Előny: magyarázat a kozmotrop hatásra, aggregációnál és konformációváltozásnál egyaránt

Hátrány: nincs egységes magyarázat a kaotrop hatásra

Víz-fehérje határfelületi feszültség

$\Delta G = \Delta G_{bulk} + \Delta G_{interfacial}$

$\Delta G_{interfacial} = \gamma \Delta A$

Egyensúly telített oldatokra, különböző oldószereknél:

$$\mu_s = \mu_\ell + RT \ln x$$

$$\tilde{\mu}_s = \mu_\ell + RT \ln \tilde{x}$$

$$\tilde{\mu}_s - \mu_s = RT \ln \tilde{x}/x$$

$$\ln \frac{S}{\tilde{S}} = \frac{(\gamma - \tilde{\gamma}) A_{\mathrm{pw}}}{RT}$$

$$\tilde{\gamma} - \gamma = \Delta\gamma = \frac{RT K_{\mathrm{s}} c}{A_{\mathrm{pw}}}$$

Dér és mtsi., 2007, 2016

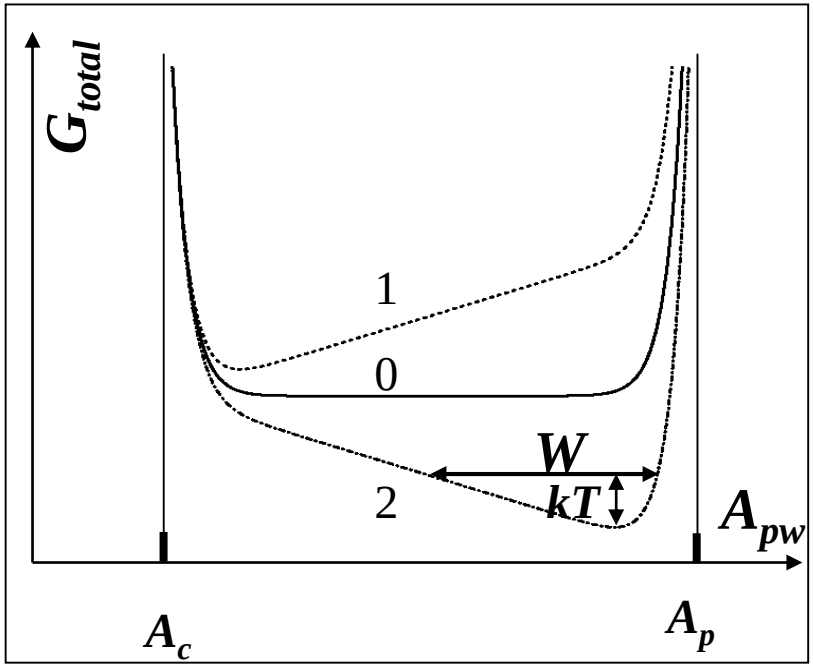
Következmények

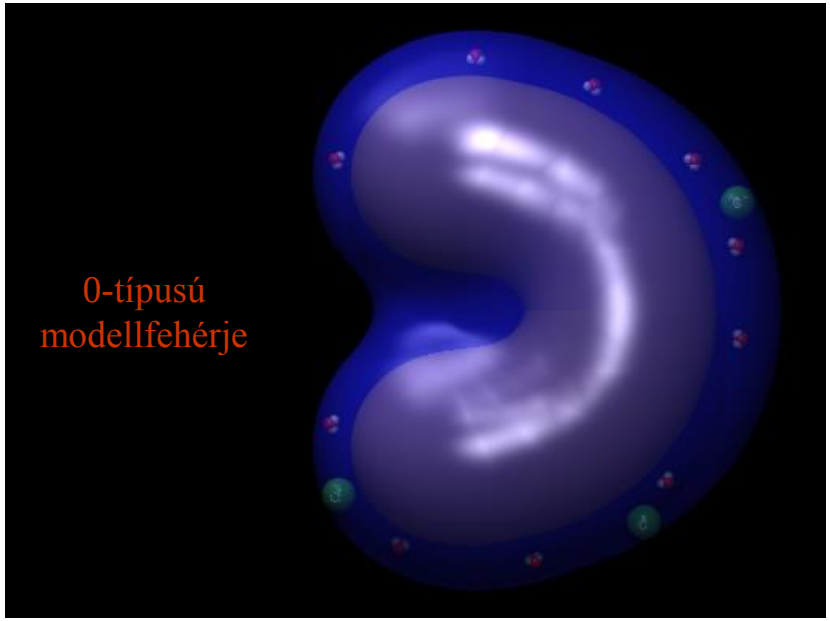
A határfelületi feszültség sófüggése magyarázatot ad a szerkezeti Hofmeister-hatásra is

A_{pw}: fehérje-víz határfelület

1: a zárt konformáció stabil

2: a nyitott konformáció stabil

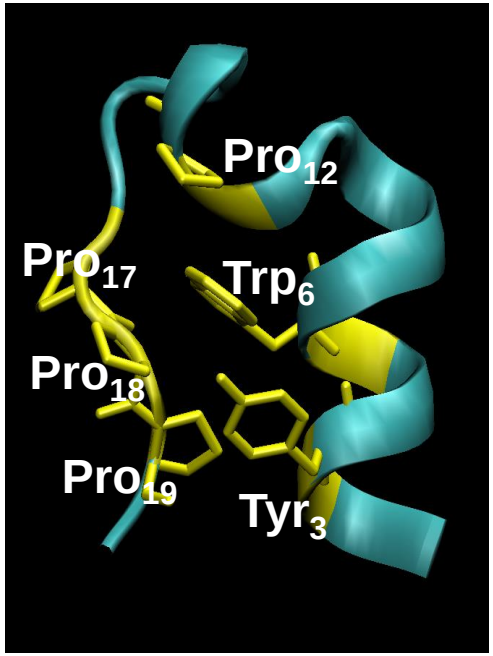




Alátámasztás

Fehérjék:

Bakteriorodopszin
Mioglobin
Fotoaktív sárga fehérje
Trp-cage miniprotein

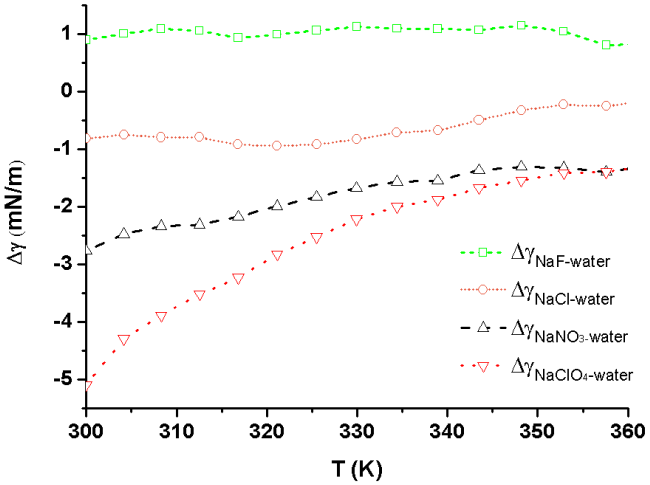


Módszerek:

Kinetikus spektroszkópia
Neutron-diffrakció
Infravörös spektroszkópia
Kalorimetria
Molekula-modellezés

A fluktuációk valószínűsége:

$$P(\Delta A) \propto \exp(-\Delta E/kT)$$



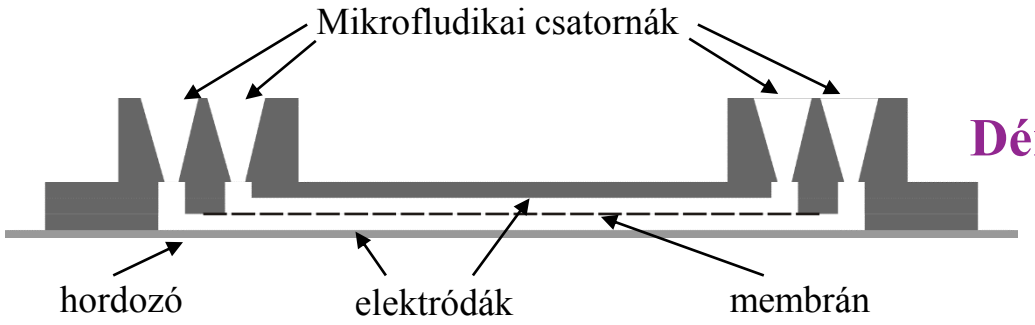
Dér és mtsi., 2007, 2013, 2016, 2017, 2018

Összefoglalás, kitekintés

A víz-fehérje határfelületi feszültség segítségével magyarázat a Hofmeister-effektus megjelenési formáira (fehérje-aggregáció, sófüggő szerkezet-változások, konformációs fluktuációk

A fehérjeműködés kinetikájára gyakorolt hatásból következtetni lehet a nagy konformációváltozásokra (konformációs betegségek – Parkinson-, Alzheimer-kór – okainak molekuláris értelmezése)

A vízszerkezet szerepe biológiai határfelületek (pl, vér-agy gát, vagy tüdő- illetve bélhám) funkciójában – makromolekulák, nanorészecskék átjutásának chiplaboratóriumi vizsgálata



Dér és mtsi., 2016, 2019

Köszönetnyilvánítás

Kelemen Lóránd

Bogár Ferenc

Násztor Zoltán

Steinbach Gábor

Valkai Sándor

Kincses András

Walter Fruzsina

Deli Mária
(Szeged)

Jeremy Ramsden
(Basel, Cranfield)

Adrian és Monica Neagu
(Temesvár)

Marcello Cacace
(Siena, Bologna)

Antonio Cupane
(Palermo)

Stefka Taneva
(Szófia)

NKFIH: OTKA, GINOP